

Revista Cubana de *Reumatología*

Órgano oficial de la Sociedad Cubana de Reumatología y el Grupo Nacional de Reumatología
Volumen 20, Número 2; 2018 ISSN: 1817-5996
www.revreumatologia.sld.cu



ARTÍCULO ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN

Estadios clínicos en pacientes con esclerosis sistémica en Holguín

Clinical stadiums in patients with systemic sclerosis in Holguin

Susel Elisabet Remedios Batista ^I, Raisa Rivas Carralero ^{II}, Ernesto Montada Cedeño ^{III},
Dania Reyes García ^{IV}, Eduardo del Campo Avilés ^V, Liliana Torres Pérez ^{VI}

^I Especialista en 1er Grado en Medicina General Integral y Reumatología. Hospital Clínico Quirúrgico Carlos Font Pupo. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Banes. Holguín, Cuba.

^{II} Especialista en 1er Grado en Medicina General Integral y Bioestadística. Hospital Pediátrico Octavio de la Concepción. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín, Cuba.

^{III} Especialista en 1er Grado en Reumatología. Hospital Clínico Quirúrgico Lucía Iñiguez Landín. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín, Cuba.

^{IV} Especialista en 1er Grado en Reumatología. Hospital Clínico Quirúrgico Lucía Iñiguez Landín. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín, Cuba.

^V Especialista en 1er Grado en Reumatología. Hospital Clínico Quirúrgico Lucía Iñiguez Landín. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín, Cuba.

^{VI} Especialista en 1er Grado en Reumatología. Hospital Clínico Quirúrgico Lucía Iñiguez Landín. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín, Cuba.

RESUMEN

La esclerosis sistémica es una enfermedad multisistémica y multiorgánica, de perfil autoinmune, con una etiopatogenia poco dilucidada. Se observan algunos avances desde hace cinco años a la fecha, fundamentalmente de los principales eventos que se presentan: anormal respuesta del sistema inmunológico, vasculopatía y fibrosis. La atención médica precoz a pacientes con ES, es muy difícil, requiere de la identificación temprana de los pacientes de alto riesgo, diagnóstico precoz de la enfermedad, evaluación de la afectación de órganos internos, y el diseño de una conducta terapéutica adecuada. El diseño fue de serie de casos con inicio en enero del 2013-2014. Universo 44 pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de esclerosis sistémica en la provincia de Holguín, según criterios de ACR. De ellos se tomó una muestra de 31 pacientes vivos para establecer estadios clínicos de la enfermedad, en correspondencia con la severidad de la toma orgánica para cada paciente, según método estadístico aplicado. Se obtuvo cuatro estadios clínicos útiles para la clasificación de los pacientes y evaluación posterior en otros momentos investigativos.

Palabras clave: esclerosis sistémica, índice de desarrollo integral, estadios clínicos.

ABSTRACT

The systemic sclerosis is a multi-systemic and multi-organic disease, of autoimmune profile, with an etiopathogenia little elucidated. They observe some advances for five years to date, fundamentally of the principal events that present itself: Abnormal answer of the immune system, vasculopatía and fibrosis. The precocious medical attention to patients with. It is very difficult, you call for the premature recognition of the patients of loud risk, precocious diagnosis of the disease, evaluation of the affectation of internal organs, and a therapeutic adequate conduct's design. The design went from series of cases with start in January of the 2013-2014. Universe 44 patient elders of 18 years, with diagnosis of systemic sclerosis at Holguín's province, according to criteria of ACR. You took 31 alive patients' sign to establish clinical stadiums of the disease in mail, with the severity of organic the overtaking for each patient, according to applied statistical method of them. Four clinical useful stadiums for the patients' classification and later evaluation in another investigating moments were obtained.

Keywords: Systemic sclerosis, index of integral development, clinical stadiums.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad multisistémica y multiorgánica, de perfil autoinmune, con una etiopatogenia poco dilucidada. Se observan algunos avances desde hace cinco años a la fecha, fundamentalmente de los principales eventos que se presentan: anormal respuesta del sistema inmunológico, vasculopatía y fibrosis.¹

Actualmente no existe una terapia efectiva modificadora de la enfermedad demostrada. El tratamiento está centrado en el control de síntomas y signos, así como el compromiso orgánico y no precisamente en un tratamiento de fondo, como se ha utilizado en otras enfermedades reumáticas en dependencia de la presentación en cada paciente.^{1,2}

El enfoque real de la enfermedad es problemático por existir subgrupos de pacientes con presentación clínica variable. Es una entidad sistémica, con diferentes estados de actividad y algunos pacientes experimentan remisión espontánea.³⁻⁶ La atención médica precoz a pacientes con ES, es muy difícil, requiere de la identificación temprana de los pacientes de alto riesgo, diagnóstico precoz de la enfermedad, evaluación de la afectación de órganos internos, y el diseño de una conducta terapéutica adecuada.^{7,8}

Los criterios clínicos de Colegio Americano de Reumatología (ACR), son los aplicados en este estudio, al iniciar con pacientes previamente diagnosticados anterior a los criterios más recientes, premisa necesaria para la investigación, fue la uniformidad y precisión en la clasificación diagnóstica. La ES, se puede presentar como una manifestación visceral propia de la enfermedad (afección renal, afección respiratoria) sin afectación de la piel. Las consecuencias de las lesiones vasculares, las alteraciones inmunitarias y la fibrosis hística son las que dan lugar a las manifestaciones, complicaciones características de la enfermedad en desigual magnitud en los enfermos, responsables de la poliédrica expresión clínica de la misma.⁶

Proponiéndonos en esta investigación identificar estadios clínicos en relación con el daño orgánico.

MÉTODO

El desarrollo de este trabajo requirió de la siguiente metodología, para la caracterización clínica epidemiológica se evaluaron variables como: edad, sexo, color de la piel, ocupación, procedencia, duración de la enfermedad en años desde el diagnóstico inicial, índice de afectación orgánica, índice de daño sistémico, subtipos clínicos de la enfermedad, positividad de medios diagnósticos, exámenes de laboratorio e inmunológicos, índice de actividad según puntuación obtenida en la calificación del instrumento, en moderados e intensos, tratamientos utilizados, causas de muerte recogidas del registro de fallecidos de cada paciente. Se desarrollaron mediante fórmulas matemáticas varios índices, según método de índice de desarrollo integral, que se explican en el análisis estadístico, para establecer los percentiles que permitió ubicar a cada paciente en los estadios clínicos. El diseño fue de serie de casos con inicio en enero del 2013 a enero del 2014, utilizando como universo a 44 pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de esclerosis sistémica en la provincia de Holguín. De ellos se tomó una muestra de 31 pacientes vivos para establecer estadios clínicos de la enfermedad, en correspondencia con la severidad de la toma orgánica para cada paciente, según método estadístico aplicado.

Para seleccionar los estadios clínicos para la enfermedad en dependencia del compromiso orgánico, se utilizó lo siguiente.

Índice de privación relativa (IPR) (I_{ij}) para afectación orgánica específica, toma valores entre 0 y 1, y se considera este último el que expresa el máximo grado de afectación alcanzada en cada paciente, por tanto en la medida que el resultado se aproxime a 0 menor es el grado de afectación y en la medida que se acerque más a 1 mayor afectación orgánica tiene.⁹

Para calcular este índice se inició con la construcción de un IPR para cada una de las variables que integran la dimensión que se pretende estudiar, de la forma siguiente: Índice de privación relativa para la afectación órgano específica: I_{ij}

$$I_{ij} = \frac{(x_{ij} - \min x_{ij})}{(\max x_{ij} - \min x_{ij})}$$

Dónde: i = Representa el número de paciente 1,2,....., n.

j = Indica el órgano afectado y toma valores desde 1,2,....., k.

x_{ij} = valor obtenido para cada órgano según la aplicación del instrumento utilizado en el estudio denominado criterios de afectación sistémica.

Máx x_{ij} = valor máximo obtenido por la variable j en el conjunto de órganos afectados en cada paciente.

Mín x_{ij} = valor mínimo obtenido por la variable j en el conjunto de órganos afectados en cada paciente.

Si analizamos este IPR, puede observarse que el mismo expresa una relación entre la privación que tiene el paciente para la variable afectación órgano específica teniendo en cuenta el cálculo de la misma por cada órgano, en relación al valor óptimo (mínimo valor) de la misma en la escala afectación sistémica y la privación máxima posible que se da en ese paciente para esa variable de acuerdo a la escala (0-3).⁹

Lo interesante de esta técnica es que permite medir lo que le falta en términos de cada variable a cada paciente para llegar a obtener el mejor valor alcanzado en su escala que es el mínimo, o sea, mientras más cerca de cero esté, mejor está.

Una vez obtenido el IPR (I_{ij}), para cada paciente en cada órgano, se calculó el índice de privación relativa promedio de afectación orgánica específica (I_{ip}), o sea no es más que el promedio del grado de afectación orgánica por cada paciente:

$$I_{ip} = \frac{\sum_{i=1}^j I_{ij}}{k}$$

Donde: k = Es el número de índices de privación relativa en cada órgano para cada paciente. El índice de privación relativa promedio (I_{ip}) toma valores entre 0 y 1, indicando al igual que el índice de privación relativa que no hay privación relativa promedio para ese órgano (no afectación) en ese paciente cuando toma el valor 0 y que tiene la máxima afectación cuando toma el valor 1.

Este indicador resume la privación relativa del conjunto de órganos afectados para cada paciente, por lo que brinda una medida adecuada de cuanto le falta a cada paciente para llegar a tener la situación orgánica óptima y permite ordenarlas de acuerdo a la magnitud de la privación relativa que corresponde con la afectación orgánica.

Resulta de interés también conocer cuál ha sido el índice de daño sistémico (ID_i) por cada paciente una vez obtenido el promedio de la afectación por cada órgano que se evalúa, se calcula, cuyos valores se encontraran entre 0-1, esto nos da la magnitud del daño, al tiempo que facilita el ordenamiento de los órganos afectados de acuerdo a ello, que se definiría como: índice de daño sistémico por cada paciente: $ID_i = 1 - I_{ip}$.

Para finalizar el procesamiento estadístico, se realizó el cálculo de percentiles ubicando los valores obtenidos de menor a mayor en el rango entre 0-1 y luego dividiendo entre 4, los valores que más se aproximen a 0, más desfavorables están, que clínicamente se relacionan con afectación de órganos más susceptibles a provocar la muerte en breve plazo como riñón y corazón, (estadios III y IV) y los más próximos a 1, los más favorables, más susceptibles a tratamiento médico durante un tiempo más prolongado, salvo complicaciones agudas (estadios I y II). [Tabla 1]

Tabla 1. Relación entre los percentiles, el ID_i global y la evolución de los pacientes.

Percentiles	ID_i Global	No	Evolución
$\leq P_1$	0,49-1	9	Favorable
$> P_{39}$ al P_{48}	0,39-0,48	7	Menos favorable
$> P_{30}$ al P_{38}	0,30-0,38	8	Complicaciones
$> I P$	0-0,29	7	Mala

RESULTADOS

Una vez obtenido los datos del comportamiento clínico, y la intensidad de la presentación de los mismos se seleccionaron las asociaciones estadísticamente significativas para los estadios clínicos de la enfermedad de menor a mayor intensidad, según procesamiento estadístico. La tabla 1, refleja estas

asociaciones, de 31/9 (29 %) para los criterios del sistema musculoesquelético, microvascular (solo Raynaud) y piel, que se corresponde con estadio I de la enfermedad. De 31/7 (22,5 %) para los criterios del sistema digestivo y respiratorio más el microvascular presente desde estadios iniciales pero con menor o mayor compromiso en su expresión clínica, al estadio I. De 31/7 (22,5 %) para los criterios del sistema digestivo y respiratorio más el microvascular presente desde estadios iniciales pero con menor o mayor compromiso en su expresión clínica, al estadio II.

Para el estadio III de 31/8 (26 %) y el IV de 31/7 (22,5 %), los criterios para sistema cardiovascular y renal respectivamente con agravamiento para el microvascular (úlceras isquémicas, automutilaciones o amputaciones), según cálculo del IPR para afectación orgánica específica para cada paciente. [Tabla 2]

Tabla 2. Relación compromiso orgánico estadio clínico en pacientes con ES.

Sistema	Criterio	Estadio	Pacientes N=31	%
Microvascular	Raynaud	E-I	9	29,0
Piel	Edema			
	Engrosamiento cutáneo de manos, tronco			
Musculoesquelético	Poliartritis			
	Miositis			
Digestivo	Reflujo G. Esofágico y/o Disfagia	E-II	7	22,5
	Cambios Rx y endoscópicos			
Respiratorio	Trastornos de difusión del CO en PFR			
Cardiovascular	Cambios EKG y/o ECO Doppler	E-III	8	26,0
Renal	Proteinuria y/o C. Addis	E-IV	7	22,5
	Creatininas ascendentes			

Estadio según IPR para daño órgano específico para cada paciente.

DISCUSIÓN

Todo lo expuesto anteriormente hacen que el autor de este trabajo definiera con el auxilio del método que se aplicó IRP para daño orgánico específico una relación entre daño orgánico-estadio clínico (I ,II, III, y IV) con el propósito de agrupar a los pacientes en el curso evolutivo actual con fines terapéuticos y de evaluación con seguimiento en el tiempo, de la misma serie de pacientes en otros momentos investigativos del mismo estudio, de esta manera queda establecido la correspondencia discutida.

Estadio I: (sistema musculoesquelético, microvascular y piel), incluye los sistemas de mayor prevalencia inicial, con menor daño sistémico irreversible, susceptible a tratamiento médico por período más prolongado de tiempo y mejor respuesta a las opciones terapéuticas. Pacientes que se ubican en los percentiles de 0,49-1.

Estadio II: (sistema digestivo y respiratorio,) son proporcionales en cuanto a su aparición en afectación sistémica en el tiempo, susceptibles a tratamiento médico por esquemas protocolizados con mejor respuesta, mayor supervivencia a pesar de la irreversibilidad. Pacientes que se ubican de 0,39-0,48.

Estadio III: (sistema cardiovascular), sistema de diagnóstico tardío, síntomas inespecíficos, asintomáticos o subclínicos, su comportamiento agudo puede causar la muerte independientemente del tiempo de evolución, susceptible a tratamiento médico con progresión ascendente de daño orgánico y ocasionalmente irreductibilidad del proceso.

Estadio IV: (sistema renal) involucra al sistema potencialmente letal independientemente del tiempo de evolución, las terapéuticas convencionales para este sistema no resuelven la situación de empeoramiento progresivo. Pacientes que se ubican en los percentiles 0-0,29.

Las formas de presentación de la ES son diversas. El comienzo puede ser insidioso, en forma de dolores generalizados, rigidez, fatigabilidad, pérdida de peso. La historia clínica, sin embargo, más frecuente es la de una enferma que presenta F.Ry desde unos pocos meses a muchos años, al tiempo que nota un progresivo endurecimiento de la piel, que puede ser generalizado o limitado a las zonas distales del cuerpo.^{2-8,10-14}

El F.Ry es la primera manifestación en casi el 90 % de los enfermos, hasta el punto que su ausencia introduce dudas en el diagnóstico.²⁻⁵ Ante todo F.Ry es necesario determinar si es primario o si puede ser la primera manifestación de la enfermedad, a través de una capilaroscopia periungueal.³

La afección cutánea es la manifestación clínica más peculiar de la enfermedad y da lugar a los dedos de las manos edematosos ("en salchicha") de las primeras fases, posteriormente, la piel adopta una textura dura, firme, tensa, no puede pellizcarse, se adhiere a planos profundos, y ocasiona una considerable limitación de los movimientos. Es la etapa denominada indurativa un parámetro útil para establecer el pronóstico, a la vez que permite distinguir dos formas clínicas de la enfermedad:

a) Forma limitada, en la que la induración cutánea afecta manos, cara, pies, cuello y zonas distales a codos y rodillas, progresa de forma casi imperceptible a lo largo de los años y tiene, un mejor pronóstico; constituye del 60 al 80 % de los pacientes afectados.⁵⁻⁹

b) Forma difusa, donde el compromiso de piel se extiende, por el tronco, progresa rápidamente (en meses) y el pronóstico es malo.¹⁰⁻¹⁵

Los dolores musculoesqueléticos son frecuentes y difíciles de mejorar. La artropatía, en general, no suele ser erosiva, aunque es característica la resorción de los extremos de las falanges distales.¹⁵⁻¹⁷

La más frecuente de las afecciones viscerales es posiblemente la digestiva. La porción esofágica es la más afectada, aunque pueden observarse alteraciones en cualquier porción del tubo digestivo.¹⁸⁻²¹ La afección pulmonar es, después de la del tubo digestivo, la segunda en orden de frecuencia, y desde hace unos años la principal causa de muerte.^{22-26,28}

Los criterios de clasificación de Van den Hoogen del 2013,¹⁸ exigen una puntuación para ocho criterios donde el mayor compromiso recae en las modificaciones de la piel. La nota de nueve o más clasifica al paciente con ES. En una posición de análisis, considera que el engrosamiento de piel de dedos de ambas manos proximal a articulaciones metacarpofalángicas, es un criterio suficiente (con puntuación de nueve), a pesar que no sean constatados otros criterios clínicos para la enfermedad, esto puede no ser concluyente para la clasificación de pacientes en los diferentes subtipos clínicos, no obstante su aplicación en grupos de estudio significará su sensibilidad y especificidad.^{7, 17,19}

No obstante el diagnóstico de ES temprana, basada en criterios mayores (F.Ry, anticuerpos anti Systemic Sclerosis (SSc) específicos, alteración capilaroscópica), más criterios menores (calcificación, tumefacción digital, úlceras digitales, destrucción del esfínter esofágico, telangiectasias, e imagen en

vidrio esmerilado en la tomografía axial computarizada); a cumplir tres mayores; o dos menores y uno mayor, publicados por EULAR como iniciativa VEDOSS en el 2014, continúan siendo sometidos a evaluación y modificación con ánimos de aproximar criterios que faciliten lo más temprano posible el diagnóstico de pacientes afectados.^{7,17-19}

Vanessa Smith, investigadora belga, en el último congreso de EULAR, en Julio del 2017, publicó que los pacientes que cumplen con los criterios del "diagnóstico muy precoz de la esclerosis sistémica" (VEDOSS) tienen, predominantemente, el aspecto característico de un patrón precoz de la enfermedad, cuando se investigan usando una técnica conocida como videocapilaroscopia periungueal. Un segundo estudio mostró que un nuevo análisis de sangre basado en epítopes diseñado para detectar autoanticuerpos específicos de la SSc puede ser útil como una herramienta para el diagnóstico en pacientes que pudieran padecer la enfermedad,²⁰ novedoso pero poco aplicable al contexto cubano actual.

La ES sigue siendo la enfermedad del tejido conectivo de peor pronóstico, el tratamiento farmacológico actual está dirigido a interferir en los principales mecanismos etiopatogénicos (autoinmunidad, vasculopatía, fibrosis) con el objetivo de lograr remisión o evitar su progresión, así como el tratamiento sintomático a los diferentes síntomas de la enfermedad.^{2, 41, 14, 25,27}

CONCLUSIONES

Los estadios clínicos establecidos relacionados con el daño órgano específico, amparado por métodos matemáticos, para el diagnóstico y tratamiento precoz es un aporte de este trabajo, que permitirá la evaluación de los pacientes en etapas de investigaciones siguientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Simeón CP, Fonollosa V, Vilardell M. Epidemiología y clasificación de la esclerosis sistémica (esclerodermia). *Avances Es Esclerosis Sistémica (Esclerodermia)* Barcelona: Ed Marge Médica Books 2009:21-40.
2. Denton CP, Hughes M, Gak N, Vila J, Buch MH, Chakravarty K, et al. BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:1906-10. doi:10.1093/rheumatology/kew224.
3. Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plá V, Tolosa-Vilella C, Espinosa-Garriga G, Campillo-Grau M, Ramos-Casals M, et al. Registry of the Spanish Network for Systemic Sclerosis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94. doi:10.1097/MD.0000000000001728.
4. Ozen G, Inanc N, Unal AU, Korkmaz F, Sunbul M, Ozmen M, et al. Subclinical Atherosclerosis in Systemic Sclerosis: Not Less Frequent Than Rheumatoid Arthritis and Not Detected With Cardiovascular Risk Indices. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:1538-46. doi:10.1002/acr.22852.
5. Hachulla E, Hatron P-Y, Carpentier P, Agard C, Chatelus E, Jegou P, et al. Efficacy of sildenafil on ischaemic digital ulcer healing in systemic sclerosis: the placebo-controlled SEDUCE study. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1009-15. doi:10.1136/annrheumdis-2014-207001.
6. Nikpour M, Baron M. Mortality in systemic sclerosis: lessons learned from population-based and observational cohort studies. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26:131-7. doi:10.1097/BOR.000000000000027.

7. Jordan S, Maurer B, Toniolo M, Michel B, Distler O. Performance of the new ACR/EULAR classification criteria for systemic sclerosis in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:1454-8. doi:10.1093/rheumatology/keu530.
8. Vonk MC, van den Hoogen FHJ, van Riel PLCM, Valentini G. What does the clinician need to improve patient care in systemic sclerosis? *Ann Rheum Dis* 2007;66:1129-31. doi:10.1136/ard.2007.073957.
9. Carralero RR. Situación de Salud según condiciones de vida Municipio Cerro, 2009-2011. Tesis. Facultad de Salud Pública, 2013.
10. Magda SL, Mincu RI, Mihai CM, Cinteza M, Vinereanu D. Atherosclerosis in Systemic Sclerosis: a Modern Controversy. *Maedica (Buchar)* 2015;10:248-56.
11. Sehra ST, Kelly A, Baker JF, Derk CT. Predictors of inpatient mortality in patients with systemic sclerosis: a case control study. *Clin Rheumatol* 2016;35:1631-5. doi:10.1007/s10067-016-3245-6.
12. Soriano A, Afeltra A, Shoenfeld Y. Is atherosclerosis accelerated in systemic sclerosis? Novel insights. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26:653-7. doi:10.1097/BOR.000000000000115.
13. Remedios Batista SE, Montada Cedeño E, Del Campo Avilés E, Torres Pérez L, Fernández Portelles A, et al. Mecanismos etiopatogénicos en la esclerosis sistémica. *Correo Científico Médico* 2016;20:122-36.
14. Fériz AR, Louis MR, Espinoza RL, Khamashta M, Cerinic MM, Sanmartí R. Enfermedades inflamatorias reumatológicas 2016;18:397-419.
15. De Segovia A. Tratado Hispanoamericano de Reumatología: Vol. II. Bogotá: Schering Plough 2007.
16. Rodríguez-Reyna TS, Morelos-Guzman M, Hernández-Reyes P, Montero-Duarte K, Martínez-Reyes C, Reyes-Utrera C, et al. Assessment of myocardial fibrosis and microvascular damage in systemic sclerosis by magnetic resonance imaging and coronary angiotomography. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:647-54. doi:10.1093/rheumatology/keu350.
17. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An ACR-EULAR Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum* 2013;65:2737-47. doi:10.1002/art.38098.
18. Hoogen Frank, Khanna Dinesh, Fransen Jaap, Johnson Sindhu R., Baron Murray, Tyndall Alan, et al. 2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis & Rheumatism* 2013;65:2737-47. doi:10.1002/art.38098.
19. Valentini G, Marcoccia A, Cuomo G, Iudici M, Vettori S. The concept of early systemic sclerosis following 2013 ACR/EULAR criteria for the classification of systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rev* 2014;10:38-44.
20. ANIS Informadores de la Salud. Nuevas herramientas permiten mejorar la detección precoz de la esclerosis sistémica 2018. [Citado 6 Feb 2018] Disponible en: <http://anisalud.com/actualidad/notas-de-prensa-anis/1983-nuevas-herramientas-ayudan-al-diagnostico-precoz-de-la-esclerosis-sistemica>.

21. Aïssou L, Meune C, Avouac J, Meunier M, Elhaï M, Sorbets E, et al. Small, medium but not large arteries are involved in digital ulcers associated with systemic sclerosis. *Joint Bone Spine* 2016;83:444-7. doi:10.1016/j.jbspin.2015.09.003.
22. Cantarini L, Rigante D, Vitale A, Napodano S, Sakkas LI, Bogdanos DP, et al. Intravenous immunoglobulins (IVIG) in systemic sclerosis: a challenging yet promising future. *Immunol Res* 2015;61:326-37. doi:10.1007/s12026-014-8615-z.
23. Meune C, Avouac J, Aïssou L, Allanore Y. Systemic sclerosis-related acute myocardial infarction: definition. *Am J Med* 2014;127:e37. doi:10.1016/j.amjmed.2014.01.038.
24. Hernández JFR, Sánchez JLY, Miranda M de la CD, Domínguez M de los AD, Cabrera MD. Esclerosis sistémica progresiva. Aspectos epidemiológico-clínicos en la provincia de Pinar del Río. *Revista Cubana de Reumatología* 2003;2:19-26.
25. Llerena R, Alberto G, Toledano G, Marlene Z, López Cabreja G, Hernández Derivet C, et al. Esclerosis sistémica. Evaluación clínico-epidemiológica de una serie de casos en dos centros de referencia en Cuba. *Revista Cubana de Reumatología* 2014;16:346-55.
26. Mihai C, Smith V, Dobrota R, Gheorghiu AM, Cutolo M, Distler O. The emerging application of semi-quantitative and quantitative capillaroscopy in systemic sclerosis. *Microvascular Research* 2018;118:113-20. doi:10.1016/j.mvr.2018.03.004.
27. Remedios Batista SE. Mortalidad y principales causas de muerte en pacientes afectados por Esclerosis Sistémica en la Provincia de Santiago de Cuba (1995-2001). PhD Thesis. Tesis). Santiago de Cuba. Hospital Provincial Saturnino Lora, 2002.
28. Lepri G, Guiducci S, Bellando-Randone S, Giani I, Bruni C, Blagojevic J, et al. Evidence for oesophageal and anorectal involvement in very early systemic sclerosis (VEDOSS): report from a single VEDOSS/EUSTAR centre. *Ann Rheum Dis* 2015;74:124-8. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203889.

Los autores refieren no tener conflicto de intereses.

Recibido: 23 de enero de 2018

Aprobado: 10 de abril de 2018

Autor para correspondencia: *Dra. Susel Elisabet Remedios Batista*. Correo electrónico:

suseler@infomed.sld.cu

Hospital Clínico Quirúrgico Carlos Font Pupo. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Banes. Holguín, Cuba.